

# 脳死および臍島分離操作が臍島の発現する炎症性メディエーターへ及ぼす影響に関する研究

著者	齋藤 之彦
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第2715号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/50940">http://hdl.handle.net/10097/50940</a>

氏 名 <sup>さいとう ゆきひこ</sup> 齋藤 之彦  
学 位 の 種 類 博士 (医学)  
学位授与年月日 平成 21 年 9 月 9 日  
学位授与の条件 学位規則第 4 条第 1 項  
研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻  
学位論文題目 脳死および膵島分離操作が膵島の発現する炎症性メディエーター  
へ及ぼす影響に関する研究

論文審査委員 主査 教授 里見 進  
教授 海野 倫明 教授 近藤 丘

## 論文内容要旨

膵島移植は、1 型糖尿病に対する低侵襲治療として確立されようとしている。この新しい細胞療法は、従来行なわれてきた膵臓移植と比べて安全・簡便・低侵襲などの利点を有しているが、現状では克服すべき課題も多い。その中でも最大の課題の一つが、一人の患者に複数のドナーを必要とすることである。その主原因の一つとして、膵島移植直後に起こる早期膵島障害が挙げられる。近年膵島移植の分野ではこの早期膵島障害を instant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR) と称しているが、その本体はホストが移植膵島を外来抗原として認識することにより引き起こされる非特異的な免疫応答、すなわち原始免疫反応の一種である。IBMIR の主原因として、膵島自身が発現している種々の炎症性メディエーターの関与が判明しているが、特に tissue factor (TF) と monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は臨床成績との相関が確認されており、重要である。炎症性メディエーターを惹起する因子として、ドナー発生から膵島分離に至る一連の過程でグラフトが受ける様々なストレスが考えられるが、これまでその影響を詳細に検討した研究は存在せず、対策を講じる上で大きな障壁となっている。

そこで本研究においては、ドナーとして脳死ラットモデルを使用し、脳死および膵島分離操作に伴う阻血が分離膵島の発現する TF や MCP-1 へ及ぼす影響に関し検討を行った。

脳死ドナーの分離膵島では TF および MCP-1 の発現が上昇したが、膵島分離施行前の膵臓組織では認めなかった。一方、非脳死ドナーの膵臓組織および分離膵島では TF および MCP-1 の発現上昇をいずれも認めなかった。すなわち、分離操作だけでは炎症性メディエーターの発現は誘導されないことが判明した (膵臓組織 TF/GAPDH 脳死群  $0.059 \pm 0.015$ ; コントロール群  $0.066 \pm 0.038$ ;  $p=0.67$ , 膵臓組織 MCP-1/GAPDH 脳死群  $0.018 \pm 0.0098$ ; コントロール群  $0.012 \pm 0.004$ ;  $p=0.40$ , 新鮮膵島 TF/GAPDH 脳死群  $0.148 \pm 0.010$ ; コントロール群  $0.061 \pm 0.0096$ ;  $p=0.0004$ , 新鮮膵島 MCP-1/GAPDH 脳死群  $0.240 \pm 0.035$ ; コントロール群  $0.140 \pm 0.007$ ;  $p=0.008$ )。したがって、脳死は分離膵島の炎症性メディエーター発現を誘導するイニシエーターの役割を果たしており、さらに分離操作が加わることで発現上昇が顕在化すると考えられた。また、脳死ドナーの分離膵島は収量と純度の低下を認めたが (収量 脳死群  $2110 \pm 231$  IEQs; コントロール群  $2390 \pm 528$  IEQs;  $p=0.19$ , 純度 脳死群  $87.7 \pm 7.5\%$ ; コントロール群  $97.0 \pm 2.6\%$ ;  $p=0.002$ )、バイアビリティーや機能は比較的良好に保持されていた (ATP/DNA 3 h 脳死群  $54.7 \pm 10.7$ ; コントロール群  $54.0 \pm 13.3$ ;  $p=0.94$ , ATP/DNA overnight 脳死群  $51.6 \pm 12.8$ ; コントロール群  $59.1 \pm 3.47$ ;  $p=0.20$ , respiratory activity 3 h 脳死群  $2.50 \pm 0.41$ ; コントロール群  $2.42 \pm 0.21$ ;  $p=0.74$ , respiratory activity overnight 脳死群  $2.39 \pm 0.55$ ; コントロール群  $2.58 \pm 0.19$ ;  $p=0.45$ )。このことから、脳死は膵島のバイアビリテ

ィーや機能を低下させる以前に一早く炎症性メディエーターの発現を惹起することが判明した。さらに分離腓島の発現する TF や MCP-1 の経時的観察により、現行の腓島移植は脳死や分離操作の影響を最も受け易い時期に行われていることも明らかとなった。

以上の検討結果より、分離腓島の炎症性メディエーター発現を抑制するためには、脳死による影響を制御し得る有用な抗炎症療法を臓器摘出の早期段階より導入することが有効であると考えられた。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題名.....脳死および膵島分離操作が膵島の発現する炎症性メディエーターへ及ぼす影響に  
.....関する研究.....

所属専攻・分野名 .....医科学.....専攻.....先進外科学.....分野

氏名 .....齋藤 之彦.....

膵島移植は1型糖尿病に対する低侵襲治療として確立されようとしているが、現状ではインスリン離脱のために複数回の移植を必要とする。その主原因の一つとして、膵島移植直後に起こる早期膵島障害が挙げられ、近年膵島移植の分野では instant blood-mediated inflammatory reaction (IBMIR)と称している。その本体はホストが移植膵島を外来抗原として認識することにより引き起こされる非特異的な免疫応答、すなわち原始免疫反応の一種である。IBMIR の主原因として、膵島自身が発現している種々の炎症性メディエーターの関与が判明しているが、特に tissue factor (TF)と monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1)は臨床成績との相関が確認されており、重要である。炎症性メディエーターを惹起する因子として、ドナー発生から膵島分離に至る一連の過程でグラフトが受ける様々なストレスが考えられるが、これまでその影響を詳細に検討した研究は存在せず、対策を講じる上で大きな障壁となっている。

そこで筆者は、ドナーとして脳死ラットモデルを使用し、脳死および膵島分離操作が膵島の発現する TF や MCP-1 へ及ぼす影響に関し検討を行った。

脳死ドナーの分離膵島では TF および MCP-1 の発現が上昇したが、膵島分離施行前の膵臓組織では認めなかった。一方、非脳死ドナーの膵臓組織および分離膵島では TF および MCP-1 の発現上昇をいずれも認めなかった。すなわち、分離操作だけでは炎症性メディエーターの発現は誘導されないことが判明した。したがって、脳死は分離膵島の炎症性メディエーター発現を誘導するイニシエーターの役割を果たしており、さらに分離操作が加わることで発現上昇が顕在化すると考えられた。また、脳死ドナーの分離膵島は収量と純度の低下を認めたが、バイアビリティーや機能は比較的良好に保持されていた。このことから、脳死は膵島のバイアビリティーや機能を低下させる以前に一早く炎症性メディエーターの発現を惹起することが判明した。さらに分離膵島の発現する TF や MCP-1 の経時的観察により、現行の膵島移植は脳死や分離操作に伴う阻血障害の影響を最も受け易い時期に行われていることも明らかとなった。

以上の検討結果より、分離膵島の炎症性メディエーター発現を抑制するためには、脳死による影響を制御し得る有用な抗炎症療法を臓器摘出の早期段階より導入することが有効であると考えられた。

本研究は、脳死に膵島分離操作が加わることで、膵島の炎症性メディエーター発現が顕在化する事実を明らかにし、今後の膵島移植方法を検討する上で有意義な知見をもたらした。よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。